

PATENT ABSTRACTS OF JAPAN

(11)Publication number : 62-257396

(43)Date of publication of application : 09.11.1987

(51)Int.Cl.

C12P 41/00

(21)Application number : 61-101328

(71)Applicant : SUMITOMO CHEM CO LTD

(22)Date of filing : 30.04.1986

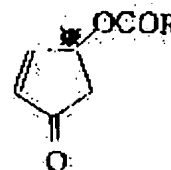
(72)Inventor : MINAMII MASAYOSHI
UEDA YUJI

(54) PRODUCTION OF OPTICALLY ACTIVE 4-HYDROXY-2-CYCLOPENTENONE

(57)Abstract:

PURPOSE: To produce the titled substance useful as a raw material for prostaglandin, by hydrolyzing an optically active cyclopentenone ester with esterase.

CONSTITUTION: An optically active cyclopentenone ester is obtained by converting an optically active 4-hydroxy-2-cyclopentenone into a sulfonic ester, treating the sulfonic ester with an acetate replaced with a halogen atom and carrying out conversion to give an optically active cyclopentenone ester shown by the formula. When a compound in R coordination is desired as the aimed compound, 4-hydroxy-2-cyclopentenone is S coordination is used as a raw material. The prepared optically active cyclopentenone is hydrolyzed with esterase derived from a bacterium or animal or plant in a buffer solution by stirring to give the aimed compound.



LEGAL STATUS

[Date of request for examination]

[Date of sending the examiner's decision of rejection]

[Kind of final disposal of application other than

the examiner's decision of rejection or
application converted registration]

[Date of final disposal for application]

[Patent number]

[Date of registration]

[Number of appeal against examiner's
decision of rejection]

[Date of requesting appeal against examiner's
decision of rejection]

[Date of extinction of right]

⑨ 日本国特許庁(JP)

⑩ 特許出願公開

⑫ 公開特許公報(A)

昭62-257396

⑮ Int. Cl.⁴
C 12 P 41/00

識別記号 庁内整理番号
7823-4B

⑬ 公開 昭和62年(1987)11月9日

審査請求 未請求 発明の数 1 (全7頁)

⑭ 発明の名称 光学活性な4-ヒドロキシ-2-シクロペンテノンの製造法

⑰ 特 願 昭61-101328

⑱ 出 願 昭61(1986)4月30日

⑲ 発 明 者 南 井 正 好 大阪市此花区春日出中3丁目1番98号 住友化学工業株式会社内

⑳ 発 明 者 植 田 裕 治 大阪市此花区春日出中3丁目1番98号 住友化学工業株式会社内

㉑ 出 願 人 住友化学工業株式会社 大阪市東区北浜5丁目15番地

㉒ 代 理 人 弁理士 諸石 光 臨 外1名

明 細 書

1. 発明の名称

光学活性な4-ヒドロキシ-2-シクロペン
テノンの製造法

2. 特許請求の範囲

(1) 一般式



(式中、Rはハロゲン原子で置換されたメ
チル基を示す。＊印は不斉炭素原子を表わ
す。)

で示される光学活性なシクロペンテノンエス
テル類を、エステラーゼを用いて加水分解す
ることを特徴とする光学活性な4-ヒドロキ
シ-2-シクロペンテノンの製造法

(2) 光学活性なシクロペンテノンエステル類の
立体配位がR配位であり、光学活性な4-ヒ
ドロキシ-2-シクロペンテノンの立体配位

(1)

がR配位である特許請求の範囲第1項に記載
の製造方法

8. 発明の詳細な説明

<産業上の利用分野>

本発明は光学活性な4-ヒドロキシ-2-シ
クロペンテノンの製造方法に関する。

<従来技術>

光学活性な4-ヒドロキシ-2-シクロペン
テノンは医薬品、とりわけ抗潰瘍作用、血栓溶
解作用等の種々の薬理作用を有するプロスタグ
ランディンの原料として有用であり、この目的
にはR配位を有するものが特に有用であるが、
最近ではS配位を有するものも有用であること
が知られている。

従来より、かかる光学活性な4-ヒドロキシ
-2-シクロペンテノンを製造する方法として、
たとえばR配位を有する4-ヒドロキシ-2-
シクロペンテノンの酢酸エステルを小発酵培
基の酵素を用い、48時間を要して加水分
解する方法(特公昭55-84677号公報)

(2)

が知られている。

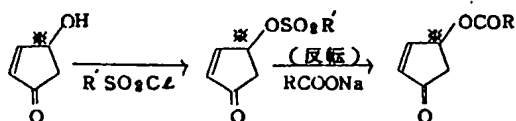
しかし、この方法は反応時間に非常に長時間を要することから極めて効率が悪く、更にはこの反応において加水分解条件下に長時間おくとラセミ化が同時に進行して光学純度が低下することが本発明者らの研究により明らかとなったが、医薬用として光学活性な4-ヒドロキシ-2-シクロペンテノンを使用する場合には高い光学純度が要求されることから、該方法は特に医薬用原料としての製造方法としては不満足である。

<発明が解決しようとする問題点>

このようなことから、本発明者らは上述の従来技術のもつ問題点を解決し、短時間で、容易に、しかもラセミ化を伴うことなく光学活性なシクロペンテノンエステル類を加水分解して光学活性な4-ヒドロキシ-2-シクロペンテノン製造すべく検討の結果、原料の光学活性なシクロペンテノンエステルとして酢酸エステルに代えてハロゲン酢酸エステルを使用すること

(8)

された酢酸塩と処理し、反応を伴って上記一般式(I)で示される光学活性なシクロペンテノンエステル類とすることにより得ることができる。



尚、上式の方法において、原料の光学活性な4-ヒドロキシ-2-シクロペンテノンは構造上本発明の目的化合物と同一であるが、光学配位が目的化合物とは反転であることに着目すべきであって、例えば目的化合物としてR配位の化合物を望む場合にはS配位の4-ヒドロキシ-2-シクロペンテノンを原料とする。

このことは、光学活性な4-ヒドロキシ-2-シクロペンテノンとしてたとえばR配位の化合物を望む場合に、不要となるS配位のものを有効に利用し得るうえで極めて重要である。

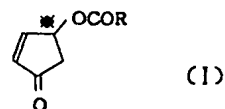
かかる光学活性なシクロペンテノンエステル

(5)

により上記目的が達成せられることを見出し、本発明に至った。

<問題点を解決するための手段>

すなわち本発明は、一般式(I)



(I)

(式中、Rはハロゲン原子で置換されたメチル基を示す。＊印は不斉炭素原子を表わす。)で示される光学活性なシクロペンテノンエステル類を、エステラーゼを用いて加水分解することを特徴とする光学活性な4-ヒドロキシ-2-シクロペンテノンの製造法を提供するものである。

本発明において、原料の光学活性なシクロペンテノンエステル類はたとえば、光学活性4-ヒドロキシ-2-シクロペンテノンをスルホン酸エステルに導いたのち、ハロゲン原子で置換

(4)

類としては、たとえばクロル酢酸エステル、ジクロル酢酸エステル、トリクロル酢酸エステル、ブロム酢酸エステルなどが挙げられる。

光学活性なシクロペンテノンエステル類の加水分解は、微生物が生産するエステラーゼあるいは動植物由来のエステラーゼを用いて加水分解することにより行われる。

この反応においては原料である光学活性なシクロペンテノンエステル類が極めて加水分解され易いため、エステラーゼを特に選択することなく用いることができる。

かかるエステラーゼはリパーゼを含む広義のエステラーゼを意味するものである。

ここで、上記の微生物の具体例としては、たとえばエンテロバクター属、アルスロバクター属、プレビバクテリウム属、シュードモナス属、アルカリゲネス属、マイクロコッカス属、クロモバクテリウム属、ミクロバクテリウム属、コリネバクテリウム属、バシルス属、ラクトバシルス属、トリコデルマ属、キャンディタ属、サッ

(6)

カロミセス属、ロドトルラ属、クリプトコッカス属、トルロブシス属、ビヒア属、ベニシリウム属、アスペルギルス属、リゾプス属、ムコール属、オーレオパシディウム属、アクチノムコール属、ノカルディア属、ストレプトミセス属、ハンゼスラ属、アクロモバクター属に属する微生物が例示される。

上記微生物の培養は、通常常法に従って液体培養を行なうことにより培養液を得る。

また、これらの微生物起源のエステラーゼのなかには市販されているものがあり、容易に入手することができる。市販エステラーゼの具体例としては、たとえば以下のものが挙げられる。

シュードモナス属のリパーゼ(天野製薬製)、アスペルギルス属のリパーゼ(リパーゼAP(天野製薬製))、ムコール属のリパーゼM-AP(天野製薬製)、キャンディダ・シリンドラッセのリパーゼ(リパーゼMY(名糖産業製))、アルカリゲネス属のリパーゼ(リパーゼPL(名糖産業製))、アクロモバクター属のリパ

(7)

光学活性なシクロペンテンエステル類の加水分解反応は、原料 4-シクロペンテンエステル類と上記酵素もしくは微生物の混合物を、通常緩衝液中で激しく攪拌することによって行われる。

緩衝液としては、通常用いられるリン酸ナトリウム、リン酸カリウムのごとき無機酸塩の緩衝液、酢酸ナトリウム、クエン酸ナトリウムの如き有機酸塩の緩衝液等が用いられ、そのpHは通常pH5~8が好ましい。また、その濃度は通常0.05~2M、好ましくは0.05Mの範囲である。

反応温度は通常10~60℃である。

反応時間は0.5~10時間以内、多くの場合に6時間以内である。

加水分解反応後、反応液から生成物を分離するためには通常分離手段、たとえば抽出、分液、濃縮、蒸留、クロマトグラフィー等の手段を用いることにより、容易に行うことができる。

<発明の効果>

(9)

ーゼ(リパーゼAL(名糖産業製))、アルスロバクター属のリパーゼ(新日本化学社製)、クロモバクテリア属のリパーゼ(東洋醸造製)、リゾプス・デレマーのリパーゼ(タリパーゼ(田辺製薬製))、リゾプス属のリパーゼ(リパーゼサイケン(大阪細菌研究所))。

また、動物・植物エステラーゼを用いることもでき、これらの具体的なエステラーゼとしては、以下のものを挙げることができる。

スタアブシン、パンクレアチン、ブタ肝臓エステラーゼ、Wheat Germ エステラーゼ。

この反応で用いられるエステラーゼとしては動物、植物、微生物から得られた酵素が用いられ、その使用形態としては、精製酵素、粗酵素、酵素含有物、微生物培養液、培養物、菌体、培養口液及びそれらを処理した物など種々の形態で必要に応じて用いることができ、酵素と微生物を組合わせて用いることもできる。あるいはまた、樹脂等に固定化した固定化酵素、固定化菌体として用いることもできる。

(8)

かくして本発明の方法によれば、ラセミ化を伴うことなく、従って光学純度を損うことなく、短時間で容易に光学活性な4-ヒドロキシ-2-シクロペンテンオンを得ることができる。

また、本発明の方法によれば一般式(I)で示される光学活性なシクロペンテンエステル類は上記したようにエステラーゼにより容易に加水分解されるため、光学活性な4-ヒドロキシ-2-シクロペンテンオンをスルホン酸エステルとしたのちハロゲン置換された酢酸塩と処理して一般式(I)で示される光学活性なシクロペンテンエステル類を得、次いでこれを本発明の方法を利用して加水分解するという一連の操作により、出発原料の光学活性な4-ヒドロキシ-2-シクロペンテンオンとは逆の光学配位を有する4-ヒドロキシ-2-シクロペンテンオンを得るための立体反転反応としても利用することができる、極めて有用である。

<実施例>

以下、実施例により本発明を説明する。

(10)

参考例 1

攪拌装置、温度計、滴下ロートを装着した 4 ヲフロラスコに 4(S)-ヒドロキシ-2-シクロペンテノン (光学純度 97%) 29.4 g、ジクロロメタン 150 ml およびピリジン 85.7 g を仕込み、-10℃ にてメタンスルホンクロリド 87.8 g を 8 時間かけて加える。同温度にて 1 時間保温後、反応液を水、2% 重ソウ水、水にて順次洗浄する。有機層は硫酸マグネシウムにて乾燥後、濃縮する。濃縮残渣をトルエン-酢酸エチル = 5 : 8 の混合液を用いてシリカゲルカラムクロマトグラフィー処理をおこなう。

4(S)-ヒドロキシ-2-シクロペンテノンのメタンスルホン酸エステル 49.2 g を得る。

$$\alpha_D^{25} -9.51^\circ \quad (c=1, \text{CHCl}_3)$$

$$n_D^{25} 1.4855 \quad (\text{放置すれば結晶化する。})$$

得られた 4(S)-ヒドロキシ-2-シクロペンテノンのメタンスルホン酸エステル 18 g にジクロル酢酸ナトリウム 27.8 g およびヘ

(11)

製して 4(R)-ヒドロキシ-2-シクロペンテノンのモノクロル酢酸エステル 14.7 g を得る。

$$\alpha_D^{25} +129.4^\circ \quad (c=1, \text{CHCl}_3)$$

$$m.p. \quad 75 \sim 78.5^\circ\text{C}$$

参考例 8

参考例 1 で得た 4(S)-ヒドロキシ-2-シクロペンテノンのメタンスルホン酸エステル 15.87 g にブロム酢酸ナトリウム塩 28.98 g およびヘキサメチルホスホロトリアミド 20 ml を加え、80 ~ 40℃ にて 5 時間反応させる。

反応終了後、実施例 1 と同様に後処理、精製して 4(R)-ヒドロキシ-2-シクロペンテノンのブロム酢酸エステル 18.78 g を得る。

$$\alpha_D^{25} +107.4^\circ \quad (c=1, \text{メタノール})$$

$$m.p. \quad 60 \sim 61^\circ\text{C}$$

実施例 1

参考例 1 で得た 4(R)-ヒドロキシ-2-シクロペンテノンのジクロル酢酸エステル 2.09 g、アスベルギルス属のリパーゼ (リパーゼ

(18)

キサメチルホスホロトリアミド 60 ml を加え、80 ~ 40℃ にて 5 時間反応させる。

反応終了後、反応液を水中に加え、トルエン 150 ml にて抽出処理を行う。

有機層を 2% 重ソウ水、水、2% 塩酸水、水にて順次洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下で濃縮する。濃縮残渣を酢酸エチル : トルエン = 1 : 5 の混合液を用いてクロマト精製し、4(R)-ヒドロキシ-2-シクロペンテノンのジクロル酢酸エステル 17.77 g を得る。

$$\alpha_D^{25} +118.9^\circ \quad (c=1, \text{CHCl}_3)$$

$$m.p. \quad 78.5 \sim 74.5^\circ\text{C}$$

参考例 2

参考例 1 で得られた 4(S)-ヒドロキシ-2-シクロペンテノンのメタンスルホン酸エステル 18 g にモノクロル酢酸ナトリウム 21.1 g およびヘキサメチルホスホロトリアミド 60 ml を加え、80 ~ 40℃ にて 7 時間反応させる。

反応終了後、参考例 1 と同様に後処理、精

(12)

A.P. (天野製薬製) 200 mg および 0.8 M リン酸バッファー水溶液 (pH 7) 100 ml を混合し、25 ~ 80℃ にて 8 時間激しく攪拌する。反応終了後、反応液に芒硝を加え、メチルイソブチルケトンで抽出処理する。

抽出液を濃縮し、微量蒸留器にて蒸留して 4(R)-ヒドロキシ-2-シクロペンテノン 0.87 g を得る。

$$\alpha_D^{20} +91.9^\circ \quad (c=1, \text{メタノール})$$

$$\text{光学純度} \quad 94.9\%$$

尚、光学純度は (+)- α -メトキシ- α (トリフロロメチル)-フェニル酢酸のエステルとしたのち NMR によって測定した。

実施例 2

アスベルギルス属のリパーゼに代えて小麦胚芽リパーゼ (シグマ社製) 100 mg を使用し、25 ~ 80℃ にて 6 時間激しく攪拌する以外は実施例 1 と同様に反応し、後処理して 4(R)-ヒドロキシ-2-シクロペンテノン 0.85 g を得た。

(14)

$$\alpha_D^{20} + 9.1.8^\circ \quad (c = 1, \text{メタノール})$$

光学純度 94.1%

実施例 8 ~ 8

リパーゼの種類、その使用量および反応時間を表-1に示すとおりとする以外は実施例1に準じて反応、後処理を行った。

その結果を表-1に示す。

実施例 7

参考例2で得た4(R)-ヒドロキシ-2-シクロペンテノンのモノクロル酢酸エステル 1.75g、シュードモナス属のリパーゼ「アマノ」P(天野製薬製) 80mgおよび0.8Mリン酸バッファー水溶液(pH7) 100mlを混合し、25~80℃にて4時間攪拌する。反応終了後、実施例1に準じて後処理、精製して4(R)-ヒドロキシ-2-シクロペンテノン 0.84gを得る。

$$\alpha_D^{20} + 9.1.6^\circ \quad (c = 1, \text{メタノール})$$

光学純度 94.6%

(15)

間を表-8に示すとおりとする以外は実施例11に準じて反応、後処理を行った。結果を表-8に示す。

実施例 8 ~ 10

リパーゼの種類、その使用量および反応時間を表-2に示すとおりとする以外は実施例7に準じて反応、後処理を行った。結果を表-2に示す。

実施例 11

参考例8で得た4(R)-ヒドロキシ-2-シクロペンテノンのモノブrom酢酸エステル 2.2g、アルスロバクター属リパーゼ(新日本化学製) 60mgおよび0.8Mリン酸バッファー水溶液(pH7) 100mlを混合し、25~80℃にて8時間攪拌する。反応終了後、実施例1に準じて後処理、精製して4(R)-ヒドロキシ-2-シクロペンテノン 0.86gを得る。

$$\alpha_D^{20} + 9.1.8^\circ \quad (c = 1, \text{メタノール})$$

光学純度 94.8%

実施例 12 ~ 18

リパーゼの種類、その使用量および反応時間を表-16に示す。

(16)

(17)

表 ー 1

		リパーゼ		反応 時間	光学活性 4-ヒドロキシ-2-シクロペンテン			
		種 類	使用量		立体配位	収 量	$[\alpha]_D^{20}$ (c=1.0, メタノール)	光学純度
実 施 例	8	タリパーゼ ※1	100mg	6 hrs	R	0.86g	+9.11°	94.0%
	4	クロモバクテリウム属 リパーゼ ※2	50mg	2.5 hrs	R	0.84g	+9.21°	95.0%
	5	※8 リパーゼ PL	100mg	5 hrs	R	0.88g	+9.12°	94.6%
	6	※4 リパーゼ M-AP	100mg	5 hrs	R	0.88g	+9.18°	94.4%

※1：田辺製薬社製

※2：東洋薬造社製

※8：名糖産業社製

※4：天野製薬社製

(18)

表 ー 2

		リパーゼ		反 応 時 間	光学活性 4-ヒドロキシ-2-シクロペンテン			
		種 類	使用量		立体配位	収 量	$[\alpha]_D^{20}$ (c=1.0, メタノール)	光学純度
実 施 例	8	アルスロバクター属 リパーゼ ※5	50mg	8.5 hrs	R	0.82g	+9.18°	94.9%
	9	アルカリゲネス属 リパーゼ MY ※8	80mg	4.0 hrs	R	0.86g	+9.16°	94.6%
	10	リパーゼ AP ※4	100mg	4.5 hrs	R	0.88g	+9.14°	94.2%

※5：新日本化学社製

※8, ※4：表-1に同じ

(19)

表 - 8

		リパーゼ		反 応 時 間	光学活性 4-ヒドロキシ-2-シクロペンテノン			
		種 類	使用量		立体配位	収 量	α_D^{20} (c=1, メタノール)	光学純度
実 施 例	12	ステアブシン ^{*6}	100mg	5 hrs	R	0.86g	+91.8°	94.2%
	18	リパーゼAP	100mg	4 hrs	R	0.87g	+91.6°	94.5%

*6: シンマ社製

(20完)